

УДК 616.36-002.1-002.6-053-07:616.36-008.8-036

**З.В. Елоева**

*Харьковская медицинская академия последипломного образования*

## **МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ ЗОНЫ В ФОРМИРОВАНИИ ИСХОДОВ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА А У ДЕТЕЙ**

Проведено лабораторно-эхографическое обследование у детей с циклическим и ациклическим течением вирусного гепатита А. Из 120 детей у 100 заболевание имело циклическое течение, у 20 — ациклическое, с превалированием холестаза. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о патогенетической роли холестаза, воспаления и камнеобразования в исходе вирусного гепатита А у детей. Обнаружение в желчи факторов холестаза, воспаления и литогенеза является показанием для проведения дифференцированной терапии.

**Ключевые слова:** холестаз, литогенез, воспаление.

Истоки билиарной патологии в 60–70 % случаев находятся в детском возрасте [1]. В то же время во всем мире отмечается высокая заболеваемость вирусным гепатитом А, в исходе которого у 20 % детей имеют место различные нарушения желчеобразования и желчевыделения [2]. Наиболее достоверным способом выявления группы риска по развитию хронической билиарной патологии среди больных вирусным гепатитом А является анализ течения острой фазы заболевания: при циклическом течении вирусного гепатита наблюдается выздоровление без последствий, при затяжном, ациклическом — развитие или усиление заболеваний гепатобилиарной зоны [3]. Второй вариант течения нередко сопровождается выраженным холестазом [4], одним из ведущих факторов которого является гипокинезия, часто развивающаяся на фоне деформаций желчного пузыря [5]. Отсутствует полная ясность в понимании тонких механизмов холестаза (как внутрипузырного, так и внутрипеченочного) и, соответственно, нет единого мнения о лечебной тактике и принципах профилактики постхолестатических состояний.

Наиболее перспективным методом ранней диагностики постгепатитных билиарных нарушений представляется ультразвуковое исследование гепатобилиарной зоны (особенно внутри- и внепеченочных желчных протоков и желчного пузыря) в сочетании с комплексным исследованием желчи

бактериологическими, биофизическими, биохимическими, цитологическими и иммунологическими методами.

Таким образом, вопросы профилактики и коррекции постинфекционной билиарной патологии у детей почти не разработаны, что связано с трудностями ранней диагностики. Все описанное свидетельствует об отсутствии четких критериев прогнозирования постинфекционной билиарной патологии, что явилось основанием для проведения нашей работы.

Учитывая теоретические предпосылки, целью нашей работы было выяснение роли холепатий в развитии постинфекционной билиарной патологии. В данном исследовании сопоставлены эхографические показатели с результатами комплексного исследования желчи, что позволит расширить представления о механизмах холестаза, воспаления и литогенеза в желчном пузыре и желчных протоках.

**Материал и методы.** Под наблюдением находилось 120 детей в возрасте 5–14 лет с различными вариантами течения вирусного гепатита А: у 100 [(83,00±3,43) %] из них имело место циклическое течение заболевания и у 20 [(17,00±3,43) %] — ациклическое, затяжное, с превалированием холестаза. Контрольная группа включала 17 здоровых детей.

Эхографическим методом верифицированы состояние печени, желчного пузыря и желчных протоков (внутри- и внепеченоч-

ных), а также кинетико-тонический статус билиарной системы. Кроме того, пузырную порцию дуоденального содержимого исследовали комплехсно: микроскопически (в прямом и поляризованном свете), биофизически и биохимически с последующим вычислением ряда литогенных индексов, бактериологически и иммунологически. Всем детям проводили фагоцитарную реакцию крови со спонтанным и индуцированным НСТ-тестом.

**Результаты и их обсуждение.** Количественные показатели желчи и фагоцитарной реакции крови представлены в табл. 1, из данных которой видно, что уровень общего холестерина (оХС) выше, чем в контрольной группе, лишь у детей с затяжным течением вирусного гепатита А, а у детей с циклическим течением практически не отличается от нормы ( $p > 0,05$ ). Это объясняется тем, что нерастворимый в воде холестерин кумулируется в полости желчного пузыря и желчных протоках как при циклическом течении заболевания, так и — в большей степени — при затяжном течении. В первом случае холестаза является одним из синдромов поражения печени, а во втором — ведущим синдромом. При затяжном течении заболевания показатели отличаются от нормы с большей степенью достоверности, чем при циклическом течении. Снижение уровня суммарных желчных кислот (сЖК) в пер-

вом случае может быть объяснено увеличением избирательной резорбции стенки желчного пузыря и желчных протоков в отношении водорастворимых компонентов желчи при ее застое с последующим инфицированием и воспалением стенок в сочетании со снижением синтеза желчных кислот в гепатоцитах, во втором случае на первый план выступает гепатоцитарная недостаточность. При циклическом течении болезни уровень фосфолипидов (ФЛ) ниже контрольных значений, что является отражением нарушения синтетической функции печени; при затяжном течении эта тенденция сохраняется, хотя уровень ФЛ еще ниже, что объясняется наличием незначительной резорбции частично растворимых в воде ФЛ стенками желчного пузыря и желчных протоков. Уровень общего билирубина (ОБ) достоверно меньше контрольных значений при обоих вариантах течения. Общая молярная концентрация (ОМК) выше контрольных значений лишь при затяжном, с выраженным холестазом, течении вирусного гепатита А, когда увеличение концентрации биохимических компонентов желчи превалирует над ее уменьшением вследствие нарушения желчеобразования. При циклическом течении заболевания уровень IgA в желчи практически не отличается от контрольных значений, а при затяжном — увеличен преимущественно за счет секре-

Таблица 1. Количественные показатели желчи и результаты фагоцитарной реакции крови у детей с циклическим и ациклическим течением вирусного гепатита и в контрольной группе ( $\bar{x} \pm S_x$ )

Показатель	Здоровые	Больные вирусным гепатитом		p	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>
		циклическое течение	ациклическое течение			
оХС, мМ/л	1,59±0,09	1,8±0,1	5,89±0,86	>0,05	<0,001	<0,001
сЖК, мМ/л	21,16±1,58	17,88±1,57	13,38±2,04	<0,05	<0,01	<0,05
ФЛ, мМ/л	5,74±0,29	4,1±1,1	3,5±1,0	<0,05	<0,01	<0,05
ОБ, мкмоль/л	439,08±3,85	240,10±1,81	270,10±1,45	<0,001	<0,001	<0,001
ОМК, мМ/л	28,63±1,88	30,0±2,8	33,10±3,82	>0,05	<0,01	<0,05
IgA, г/л	0,040±0,005	0,070±0,008	1,20±0,02	>0,05	<0,01	<0,05
SIgA, г/л	0,030±0,002	0,060±0,006	0,90±0,01	>0,05	<0,01	<0,05
ФИ	7,0±0,3	6,80±0,28	4,90±0,17	>0,05	<0,01	<0,05
ФЧ, %	62,031±2,900	60,1±2,4	52,12±2,19	>0,05	<0,01	<0,05
НСТ <sub>спонт.</sub> , %	17,71±1,40	16,5±1,3	9,5±0,7	>0,05	<0,01	<0,05
НСТ <sub>индуц.</sub> , %	23,32±1,27	21,12±1,23	17,1±1,1	>0,05	<0,01	<0,05

*Примечание.* Разница достоверна при сравнении показателей: p — здоровых и детей с циклическим течением заболевания; p<sub>1</sub> — здоровых и детей с ациклическим течением заболевания; p<sub>2</sub> — детей с циклическим и ациклическим течением вирусного гепатита. Здесь и в табл. 2.

торной фракции, что может быть ответом местной иммунной системы на явления застоя желчи с последующим воспалением стенок желчного пузыря и желчных протоков [2]. При затяжном течении вирусного гепатита А показатели фагоцитоза резко отличаются от нормативных: уменьшается фагоцитарное число (ФЧ) как показатель активности процесса, снижается фагоцитарный индекс (ФИ) как показатель интенсивности, ограничивается фагоцитарный резерв, что свидетельствует об угнетении неспецифической резистентности, одним из этиофакторов которого может быть холестаза с последующим инфицированием стенок желчного пузыря и желчных протоков [5].

Вычисленные литогенные индексы и качественные показатели желчи представлены в табл. 2, из данных которой видно, что при затяжном течении заболевания все показатели, кроме индекса насыщения холестерином (ИНХ), повышены с высокой степенью достоверности, а холатохолестериновый коэффициент (ХХК) с той же степенью достоверности снижен, что указывает на отсутствие коллоидной стабильности и резкое повышение литогенных свойств желчи, последнее усугубляется характерным для вирусного гепатита А и других диффузных заболеваний печени наруше-

нием способности гепатоцитов к формированию макромолекулярного комплекса — желчной мицеллы. Отсутствие мицеллярной стабильности, в свою очередь, ведет к выпадению в осадок нерастворимого в воде холестерина и его кристаллизации с последующим литогенезом в желчных путях. При циклическом течении перечисленные показатели, несмотря на достаточную степень достоверности, свидетельствуют о незначительном снижении коллоидной стабильности и увеличении размеров мицелл. При затяжном течении заболевания отмечалось значительное гетерогенное содержимое желчного пузыря с плотным пристеночным осадком и хлопьями желчи, иногда — с очагами кристаллизации, а также расширение внутривнутрипеченочных желчных ходов; кинетико-тонический статус билиарной системы отличался тем, что превалировали гипокинезии в сочетании с гипертонусом хотя бы одного из сфинктеров (Одди или Лютекенса), изредка с тенденцией к дискоординациям; форма желчного пузыря варьировала от правильной овальной или грушевидной с незначительными динамическими перегибами до резких поперечных или даже s-образных перегибов преимущественно в выходном отделе и шеечно-протоковой зоне. При циклическом течении болезни име-

Таблица 2. Литогенные индексы и качественные показатели желчи у детей с циклическим и ациклическим течением вирусного гепатита и в контрольной группе

Показатель	Здоровые	Больные вирусным гепатитом		p	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>
		циклическое течение	ациклическое течение			
ЛИм	0,69±0,05	1,79±0,11	2,50±0,64	<0,05	<0,001	<0,01
ЛИт-х-м	0,72±0,06	2,09±0,12	2,87±0,72	<0,05	<0,001	<0,01
ЛИк	1,26±0,12	3,59±0,44	4,90±0,67	<0,05	<0,001	<0,01
ЛИр	0,26±0,02	0,43±0,04	1,70±0,11	<0,05	<0,001	<0,001
ЛИи	0,06±0,00	0,09±0,01	0,35±0,05	>0,05	<0,001	<0,001
ХХК	13,99±0,93	9,93±0,86	2,27±0,14	<0,05	<0,001	<0,01
ИНХ	2,35±0,15	2,46±0,16	2,66±0,18	>0,05	>0,05	>0,05
ФСЖ	0,24±0,11	1,07±0,14	2,07±0,14	<0,01	<0,001	<0,01
МКЛ	0,59±0,12	0,78±0,14	2,73±0,15	<0,01	<0,001	<0,01
ДК	0,0±0,0	0,61±0,10	1,58±0,17	<0,01	<0,001	<0,01
МФа, у. е.	0,32±0,12	1,26±0,14	3,41±0,65	<0,05	<0,001	<0,001
РК, у. е.	0,22±0,11	1,46±0,14	3,78±0,67	<0,05	<0,001	<0,001
КТС БС, у. е.	0,71±0,19	5,29±0,35	7,54±0,23	<0,001	<0,001	<0,01
ЗС ЖП, у. е.	0,65±0,12	3,48±0,16	6,71±0,12	<0,001	<0,001	<0,01
Деф. ЖП, у. е.	0,53±0,23	3,62±0,28	3,62±0,68	<0,001	<0,001	<0,01

ло место обильное или необильное гомогенное содержимое в полости желчного пузыря с неплотным пристеночным осадком; кинетико-тонический статус желчного пузыря отличался одинаковым количеством гипер- и гипокинезий, нередко с дистониями сфинктеров; у детей с гиперкинезиями превалировали деформации в области тела и дна желчного пузыря, а у детей с гипокинезиями — в выходном отделе и шеечно-протоковой зоне. При затяжном течении вирусного гепатита А фазовый состав желчи (ФСЖ) указывает на неполную гетерогенность с преобладанием кристаллических форм; механизм кристаллизации липидов (МКЛ) — аномальный, преимущественно дисклинационный, с положительным феноменом Шатохина–Шаболина, фибриллярными кристаллами эфиров холестерина (показатель воспаления) и обилием твердых кристаллов моногидрата холестерина. При микроскопии в прямом свете определена дискриния (ДК): кристаллы моногидрата холестерина и аморфные глыбки билирубината кальция во многих полях зрения и обилие слизи. При фазово-контрастной микроскопии выявлено обилие воспалительных элементов — истинных лейкоцитов, преимущественно нейтрофилов, клеток эпителия (цилиндрического дуоденального, кровного пузырного, протокового). При застое желчи достоверно чаще отмечается рост патогенной флоры (нативный или со среды накопления) или массивный рост условно-патогенной флоры, что в сочетании с данными микроскопии в фазовом контрасте может быть связано с гипохolieй, поскольку агрессивные желчные кислоты бактерицидны и способны разрушать форменные элементы [4]. Что касается реакции коагуляции (РК), то при затяжном течении вирусного гепатита А отмечалась положительная реакция: обильный плотный осадок желто-зеленого цвета («холестериновый»), при встряхивании почти не распадающийся. Коричневые («билирубиновые») осадки не встречались, что согласовывалось с биохимическими показателями. При циклическом течении болезни ФСЖ отличался полной гетерогенностью с обилием жидкокристаллических форм. МКЛ преимущественно дендритный, с обилием жидких кристаллов и единичными на препарат ромбовидными кристаллами моногидрата холестерина. При микроскопии в прямом свете встречались лишь единичные осадочные элементы и немного слизи. При фазово-контрастной

микроскопии патологической картины не выявлено. При бактериологическом исследовании отмечалась лишь незначительная активация условно-патогенной флоры. Коагуляционная реакция была сомнительной: при встряхивании осадок образовывал стойкую взвесь.

Значительное влияние на исход вирусного гепатита А оказывает характер холепатий: обильное застойное содержимое желчного пузыря с плотным пристеночным осадком и расширение внутривнутрипеченочных желчных ходов (эхо-признаки внутривнутрипеченочного холестаза), гипокинетически-гипертонические нарушения билиарной системы и деформации, преимущественно в выходном отделе и шеечно-протоковой зоне, приводят к затяжному, с превалированием холестаза, течению заболевания. Кроме того, не меньшее влияние на последствия вирусного гепатита А имеют компоненты липидного комплекса желчи как факторы холестаза, воспаления и литогенеза. При затяжном течении болезни отмечалась тенденция к декомпенсации синтеза холестерин-солюбилизующих факторов (желчных кислот и фосфолипидов), усугубляющаяся характерной для диффузных заболеваний печени гепатоцитарной недостаточностью [6, 7]. Как при циклическом, так и — в большей степени — при затяжном течении увеличивается литогенный потенциал желчи, поскольку в первом случае холестаз является одним из печеночных синдромов, а во втором — ведущим синдромом. Холестаз является иницирующим фактором литогенеза у генетически и конституционально предрасположенных лиц. Следствием холестаза, наряду с литогенезом, является инфицирование желчи с последующим воспалением стенок желчного пузыря. К затяжному течению приводит также поражение фагоцитарного звена иммунитета: уменьшение активности и снижение интенсивности фагоцитоза, ограничение фагоцитарного резерва, что является свидетельством угнетения неспецифической резистентности.

#### Вывод

К затяжному течению вирусных гепатитов приводят следующие факторы: холестаз (внутри- и внепеченочный), гипокинетически-гипертонические нарушения билиарной системы, деформации желчного пузыря с преимущественной локализацией в выходном отделе и шеечно-протоковой зоне.

**Список литературы**

1. Гунякова В. К. Вирусный гепатит у детей: клинико-эпидемиологические и социальные аспекты / В. К. Гунякова // Рос. педиатр. журн. — 2005. — № 3. — С. 21–25.
2. Майер К. Л. Гепатит и последствия гепатита / К. Л. Майер. — М. : ГЭОТАР-Медицина, 2004. — 720 с.
3. Крамарев С. А. Вирусные гепатиты у детей / С. А. Крамарев // Клін. імунологія, алергологія, інфектологія. — 2005. — № 1. — С. 17–20.
4. Кольман Я. Наглядная биохимия / Я. Кольман, К. Г. Рем. — М. : Мир, 2000. — 469 с.
5. Мансурова Ф. Х. Опыт дифференцированной диагностики холестатических поражений печени / Ф. Х. Мансурова, С. О. Олимова, Н. С. Тухтаева // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2007. — Т. 10, № 5. — С. 83.
6. Учайкин В. Ф. Вирусные гепатиты от А до ТTV у детей / В. Ф. Учайкин, Н. И. Нисевич, Т. В. Чередниченко. — М. : Новая волна, 2003. — 432 с.
7. Сучасний стан проблеми вірусних гепатитів в Україні / А. Л. Гураль, В. Р. Шагінян, Т. А. Сергеева [та ін.] // Сімейна медицина. — 2006. — № 1. — С. 14–16.

**З.В. Єлова****МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ ЗОНИ У ФОРМУВАННІ НАСЛІДКІВ ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ А У ДІТЕЙ**

Проведено лабораторно-ехографічне обстеження у дітей з циклічним та ациклічним перебігом вірусного гепатиту А. Із 120 дітей у 100 захворювання мало циклічний перебіг, у 20 — ациклічний, з переважанням холестазу. Результати проведених досліджень свідчать про патогенетичну роль холестазу, запалення та каменеутворення в наслідках вірусного гепатиту А у дітей. Виявлення в жовчі факторів холестазу, запалення та літогенезу є показанням для проведення диференційованої терапії.

**Ключові слова:** холестаз, літогенез, запалення.

**Z.V. Yeloyeva****THE MORPHOLOGICAL PARTICULARITIES OF HEPATOBILIARY ZONE IN THE FORMATION OF VIRAL HEPATITIS A OUTCOMES IN CHILDREN**

Laboratory and echographical investigation have been carried in children who suffer from viral hepatitis A with cyclic and acyclic course. Among 100 from examined children viral hepatitis A took cyclic course and among 20 — acyclic with prevailing of cholestasis. The results of investigation carried out testified the pathogenetic role of cholestasis, inflammation and lithogenesis in the termination of viral hepatitis A in children. The revelation of cholestasis, inflammation and lithogenesis in bile based the prescription and differential therapy providing.

**Key words:** cholestasis, lithogenesis, inflammation.

Поступила 18.11.10